

# Retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen

**Publication number:** ES2260042 (T3)

**Publication date:** 2006-11-01

**Inventor(s):** ZIEGLER IRIS [DE]; BARTHOLOMAUS JOHANNES [DE] +

**Applicant(s):** GRUENENTHAL CHEMIE +

**Classification:**

- international: A61K31/135; A61K31/19; A61K31/192; A61K31/195;  
A61K31/196; A61K31/428; A61K31/60; A61K31/616;  
A61K47/12; A61K47/20; A61K47/22; A61K9/16; A61K9/20;  
A61K9/22; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; A61K9/52;  
A61P1/04; A61P1/12; A61P11/00; A61P11/14; A61P13/00;  
A61P13/02; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/18;  
A61P25/24; A61P25/30; A61P25/32; A61P25/36;  
A61P29/00; A61P37/08; A61P9/00; A61K31/135;  
A61K31/185; A61K31/428; A61K31/60; A61K47/12;  
A61K47/20; A61K47/22; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/22;  
A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; A61K9/52; A61P1/00;  
A61P11/00; A61P13/00; A61P25/00; A61P29/00;  
A61P37/00; A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/135; A61K31/196;  
A61K9/52

- European: A61K31/42B; A61K9/20K2B; A61K9/28H6B2;  
A61K9/50H6F2B; A61K31/135; A61K31/195; A61K31/60

**Application number:** ES20000954585T 20000803

**Priority number(s):** DE19991040944 19990831

## Also published as:

DE19940944 (A1)  
DE19940944 (B4)  
ZA200202535 (A)  
ZA200202480 (A)  
ZA200202478 (A)  
US2003044464 (A1)  
SK285943 (B6)  
RU2240786 (C2)  
PT1207867 (E)  
PL354239 (A1)  
NZ517554 (A)  
NO20020976 (A)  
MXPA02002197 (A)  
JP2003508428 (T)  
HU0302086 (A2)  
HK1047231 (A1)  
EP1207867 (B1)  
WO0115681 (A1)  
DK1207867 (T3)  
CZ298948 (B6)  
CO5190688 (A1)  
CN1384739 (A)  
CN1201732 (C)  
CA2382098 (A1)  
CA2382098 (C)  
BR0013823 (A)  
AU6699100 (A)  
AU781707 (B2)  
AT320799 (T)

<< less

Abstract not available for ES 2260042 (T3)

Abstract of corresponding document: **DE 19940944 (A1)**

The invention relates to oral pharmaceutical forms of administration with an at least partially delayed action. The pharmaceutical active agent contained in said forms of administration, tramadol, is at least partially in the form of a compound formed in situ with a water solubility  $\leq$  100 mg/ml. The invention also relates to methods for preparing the inventive forms of administration.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 260 042**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00954585 .6**

(86) Fecha de presentación : **03.08.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1207867**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.2002**

(54) Título: **Formas farmacéuticas de administración oral que contienen tramadol de liberación retardada.**

(30) Prioridad: **31.08.1999 DE 199 40 944**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2006**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2006**

(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

(72) Inventor/es: **Ziegler, Iris y**  
**Bartholomäus, Johannes**

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 260 042 T3

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas de administración oral que contienen tramadol de liberación retardada.

La presente invención se refiere a presentaciones farmacéuticas orales, en parte al menos con efecto retardado, cuyo principio activo farmacéutico, el tramadol, se encuentra, como mínimo parcialmente, en forma de un compuesto formado *in situ* con una solubilidad en agua  $\leq 100$  mg/ml, y también a procedimientos para su preparación.

La administración de principios activos farmacológicos en forma de preparados de efecto retardado representa una mejora terapéutica para muchos de estos principios activos, en particular para principios activos analgésicos. La liberación retardada permite poner a disposición un preparado de acción prolongada también en caso de principios activos farmacológicos que tienen una vida media relativamente corta en el organismo y además, gracias a una concentración más uniforme en sangre, evitar efectos secundarios y mejorar el mantenimiento de la prescripción posológica para los pacientes.

La liberación retardada de los principios activos farmacológicos se puede lograr, por ejemplo, incluyendo los principios activos en una matriz retardante o aplicando películas de revestimiento retardantes. La liberación retardada de principios activos muy solubles en agua, por ejemplo clorhidrato de tramadol, un analgésico para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con ayuda de películas de revestimiento frecuentemente resulta costosa, dado que las películas de revestimiento para estos principios activos a menudo sólo representan una barrera de difusión insuficiente, o la permeabilidad de estas películas varía durante el almacenamiento (P.B. O'Donnell, J.W. McGinity, "Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the Pharmaceutical Science Vol. 79, ed. J.W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong 1997).

Por consiguiente, la producción de preparados con películas de revestimiento retardantes aplicadas a partir de una dispersión acuosa exige procedimientos de revestimiento costosos de películas multicapa o procedimientos de tratamiento térmico que requieren mucho tiempo, tal como los descritos en el documento US-PS-5,645,858 o en los documentos US-PS 5,580,578, US-PS 5,681,585, US-PS-5,472,712 y en K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Dissertation, Universität Düsseldorf, 1987, o en F.N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990, respectivamente.

La liberación retardada de principios activos farmacéuticos también se puede lograr reduciendo su solubilidad, por ejemplo mediante la formación de sales poco solubles (H. Sucker, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991). Sin embargo, la utilización de estas sales poco solubles en formas farmacéuticas en parte requiere procedimientos muy costosos para la preparación de dichas sales.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición presentaciones farmacéuticas que no presentaran las desventajas del estado actual de la técnica.

Sorprendentemente se ha comprobado que este objetivo se resuelve poniendo a disposición presentaciones farmacéuticas orales de tramadol de efecto retardado, como mínimo en parte, en las que la proporción retardada del principio activo se encuentra en forma de un compuesto formado *in situ* a partir de tramadol y de otro principio activo y/o de un material auxiliar, con una solubilidad en agua  $\leq 100$  mg/ml.

Preferentemente, la solubilidad en agua del compuesto formado *in situ* es  $\leq 50$  mg/ml, en especial  $\leq 30$  mg/ml y de forma totalmente preferente  $\leq 10$  mg/ml.

Para preparar el compuesto formado *in situ*, el principio activo tramadol, preferentemente en forma de sal soluble en agua, en especial en forma de clorhidrato de tramadol, se hace reaccionar con una sal farmacéuticamente tolerable y soluble en agua de otro principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido, que forma con el tramadol un compuesto con una solubilidad en agua  $\leq 100$  mg/ml, preferentemente  $\leq 50$  mg/ml, en especial  $\leq 30$  mg/ml y en particular  $\leq 10$  mg/ml. Estos compuestos se clasifican como compuestos poco solubles en agua.

En el sentido de la invención, la expresión "formación *in situ*" significa que, preferentemente durante la producción de las presentaciones farmacéuticas según la invención, el tramadol o su sal soluble en agua se mezcla, se humidifica varias veces, dado el caso se extrude o se formula mediante otro aporte de energía, con otro principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido o con sus sales solubles en agua correspondientes.

Como sal soluble en agua del principio activo farmacéutico ácido y/o material auxiliar biológicamente tolerable adicional ácido para preparar el compuesto de tramadol formado *in situ* se utiliza preferentemente sal sódica de diclofenaco, naproxeno, de ácido acetilsalicílico, de ácido salicílico, de ácido benzoico o sacarosa, ciclamato o acesulfamo.

Las presentaciones farmacéuticas orales de efecto retardado según la invención pueden contener el componente de tramadol y el otro principio activo farmacéutico y/o material auxiliar en cualquier proporción molar.

En una forma de realización preferente de las presentaciones farmacéuticas según la invención, el componente de tramadol se encuentra en exceso y se libera como mínimo a dos velocidades diferentes. Esto significa que, además de la

liberación retardada del tramadol del compuesto formado *in situ*, una parte del principio activo es liberada rápidamente como dosis inicial.

En otra forma de realización preferente de las presentaciones farmacéuticas según la invención, el componente de tramadol y el otro principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido se encuentran en cantidades equimolares en forma del compuesto poco soluble formado *in situ*. De este modo, los dos principios activos o el principio activo y el material auxiliar, aunque en caso dado tengan originalmente diferente solubilidad en agua, son liberados de forma retardada con la misma velocidad.

En una forma de realización especialmente preferente de las presentaciones farmacéuticas según la invención se someten a reacción *in situ* clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico para obtener un compuesto poco soluble, con una solubilidad en agua  $\leq 0,3$  mg/ml. En estas presentaciones farmacéuticas según la invención, la proporción cuantitativa de tramadol con respecto al diclofenaco oscila preferentemente entre 0,5:1 y 4:1, en especial entre 1:1 y 2:1. Preferentemente se utiliza tramadol en exceso para la reacción *in situ* con diclofenaco, de modo que estas presentaciones farmacéuticas tienen una dosis inicial de tramadol de liberación rápida y una liberación retardada de tramadol y diclofenaco con la misma velocidad. Mediante la combinación con el principio activo de liberación inmediata como dosis inicial se logra un rápido alivio del dolor. La liberación lenta de los principios activos de la forma retardada permite mantener después el efecto analgésico durante un tiempo prolongado.

Otras presentaciones farmacéuticas de efecto retardado según la invención igualmente preferentes contienen un compuesto formado *in situ* a partir de cantidades equimolares de los principios activos tramadol y diclofenaco, de modo que la cantidad total de cada principio activo se libera de forma retardada con la misma velocidad. Las presentaciones farmacéuticas orales según la invención, de efecto retardado de tramadol, como mínimo en parte, se formulan preferentemente en forma multiparticulada, en especial como granulados, micropartículas, micropastillas o pellets, en particular en forma de pellets y, dado el caso, con ellas se rellenan cápsulas. Los pellets consisten preferentemente en pellets producidos por extrusión y esferonización que presentan un diámetro de 0,1 a 3 mm.

Las presentaciones farmacéuticas según la invención también se pueden formular en forma de grageas o pastillas, preferentemente pastillas de descomposición rápida. Las pastillas pueden consistir en pellets comprimidos que, de forma especialmente preferente, se descomponen con rapidez.

Una ventaja especial de las presentaciones farmacéuticas según la invención consiste en que se logra una liberación retardada de tramadol ya durante la producción de la presentación farmacéutica mediante la formación *in situ* de un compuesto con una solubilidad en agua  $\leq 100$  mg/ml a partir de tramadol y otro principio activo y/o material auxiliar sin necesidad de utilizar ninguna matriz retardante ni ningún revestimiento retardante.

Las formas farmacéuticas según la invención presentan preferentemente como mínimo un revestimiento resistente a los jugos gástricos, que se disuelve en función del pH. Con este revestimiento se logra que las presentaciones pasen el tracto gástrico sin disolverse y el o los principios activos y/o el o los materiales auxiliares no empiecen a ser liberados de forma controlada hasta haber llegado al tracto intestinal. El revestimiento resistente a los jugos gástricos se puede aplicar a partir de una solución o dispersión acuosa y/o a partir de una solución orgánica. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve en caso de valores de pH entre 5 y 7. El revestimiento resistente a los jugos gástricos consiste preferentemente en goma laca, copolímero de acrilato de etilo/ácido polimetacrílico o copolímero de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y/o acetato-trimelitato de celulosa.

Mediante diferentes métodos conocidos por los especialistas se puede lograr un retardo mayor del producido *in situ*, y con ello otra modificación de la liberación del principio activo tramadol y dado el caso otros principios activos.

Preferentemente, el retardo adicional se puede lograr con ayuda de revestimientos retardantes. Revestimientos retardantes adecuados incluyen ceras o polímeros insolubles en agua, por ejemplo resinas acrílicas, preferentemente poli(met)acrilatos, o celulosas insolubles en agua, preferentemente etilcelulosa. Estos materiales son conocidos en el estado actual de la técnica, por ejemplo Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, página 69 y siguientes.

Para ajustar la velocidad de liberación de los principios activos, además de los polímeros insolubles en agua, los revestimientos retardantes también pueden contener en caso dado polímeros no retardantes, preferentemente solubles en agua, en cantidades de hasta un 30% en peso, por ejemplo polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y/o agentes formadores de poros hidrófilos, como sacarosa, cloruro sódico o manitol y/o los plastificantes conocidos.

De forma igualmente preferente, para un retardo adicional, las presentaciones farmacéuticas según la invención también pueden contener el compuesto de tramadol poco soluble formado *in situ* incluido dentro de una matriz retardante, preferentemente distribuido de modo uniforme.

Como materiales de matriz se pueden utilizar materiales hidrófilos fisiológicamente tolerables conocidos por los especialistas. Preferentemente, como materiales de matriz hidrófilos se utilizan polímeros, en especial éteres de celulosa,

ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. En particular, como materiales de matriz se utilizan etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

5 También son preferentes los materiales de matriz hidrófobos, por ejemplo polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o sus ésteres o éteres correspondientes, o mezclas de los mismos. De forma especialmente preferente, como materiales hidrófobos se utilizan mono- o di-glicéridos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub> y/o alcoholes grasos C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub> y/o ceras, o mezclas de los mismos.

10 Como material para la matriz retardante también se pueden utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados.

Preferentemente, la liberación de los principios activos se ajustará de modo que las presentaciones farmacéuticas según la invención sólo deban ser administradas como máximo dos veces al día, en especial sólo una vez al día. En función del efecto de los analgésicos, los especialistas saben en qué dosis se han de emplear éstos para alcanzar el efecto deseado.

Una posibilidad adicional para modificar la liberación del principio activo tramadol, y dado el caso otros principios activos, de las presentaciones farmacéuticas según la invención consiste en variar su superficie y/o utilizar materiales auxiliares hidrófilos. Un aumento de la superficie, por ejemplo utilizando pellets más pequeños, provoca una liberación más rápida de los principios activos. Un aumento de la cantidad de materiales auxiliares hidrófilos en el núcleo de los pellets, por ejemplo de lactosa, también conduce a una liberación más rápida del o de los principios activos.

25 Las presentaciones farmacéuticas según la invención son adecuadas preferentemente para combatir dolores o para el tratamiento de la incontinencia urinaria, tos, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades mentales o epilepsia.

Otro objeto de la invención consiste en procedimientos para producir las presentaciones farmacéuticas orales según la invención, de efecto retardado como mínimo en parte, en los que el tramadol o su sal y otro principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido o sus sales solubles en agua correspondientes, y dado el caso otros materiales auxiliares, se mezclan, se humedecen varias veces y se formulan aportando energía. En cada caso, la mezcla se humedece con medios acuosos, en especial con agua o con soluciones acuosas de ligantes. El aporte de energía tiene lugar preferentemente en forma de presión y/o calor.

35 En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, la mezcla se somete a varias humectaciones y granulaciones y como mínimo a una extrusión, y después se somete, en caso dado, a la formulación final.

40 Preferentemente, después de cada paso de humectación y granulación se lleva a cabo una extrusión y/o secado de la mezcla.

Preferiblemente, después de las múltiples humectaciones, granulaciones, extrusiones y/o secados, la mezcla se pelletiza y, en caso dado, después de mezclarla con otros materiales auxiliares, se comprime en pastillas. Preferentemente, antes de la pelletización se lleva a cabo una extrusión.

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento según la invención, la mezcla humectada de las sales se granula, se extrude, se humedece y granula de nuevo, se extrude y a continuación se redondea. En otro procedimiento especialmente preferente, la mezcla humectada se granula, se seca, se humedece y granula de nuevo, se extrude y a continuación se redondea.

Antes de la compresión, los pellets se proveen preferentemente de un revestimiento resistente a los jugos gástricos.

55 En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento según la invención, para producir el compuesto formado *in situ* se utiliza clorhidrato de tramadol y diclofenaco de sodio.

Si se lleva a cabo una formulación final de las presentaciones farmacéuticas según la invención, ésta puede tener lugar de acuerdo con los diferentes métodos conocidos por los especialistas.

60 Las presentaciones farmacéuticas según la invención pueden contener además, como componentes adicionales, dependiendo de la forma de realización, los materiales auxiliares y aditivos habituales y conocidos por los especialistas. Si las presentaciones farmacéuticas según la invención presentan revestimientos, éstos se pueden aplicar mediante los procedimientos conocidos, por ejemplo formación de grageas, pulverización de soluciones, dispersiones o suspensiones, mediante procedimientos de fusión o mediante procedimientos de aplicación de polvo.

65 Sorprendentemente, las presentaciones farmacéuticas según la invención se caracterizan porque la liberación del principio activo tramadol y dado el caso otros principios activos de las presentaciones farmacéuticas según la invención no resulta afectada por una variación de las condiciones de liberación en el marco habitual, por ejemplo por la

concentración iónica de los tampones, por la presencia de sustancias tensioactivas, por la utilización de diferentes tipos de tampón y/o diferentes cargas mecánicas. Las velocidades de liberación del o de los principios activos de las presentaciones farmacéuticas según la invención tampoco varían en caso de almacenamiento prolongado a una temperatura elevada hasta 40°C. Las presentaciones farmacéuticas obtenidas presentan un perfil de liberación estable al almacenamiento.

Esta liberación de los principios activos de las presentaciones farmacéuticas orales según la invención, de efecto retardado como mínimo en parte, tiene lugar de acuerdo con una cinética de liberación que, en otro caso, sólo se podría lograr mediante costosos sistemas de matrices. Sorprendentemente se ha comprobado que se puede lograr una liberación retardada de los principios activos farmacéuticos sin utilizar los sistemas de retardo habituales. Los perfiles de liberación se pueden modelar variando el tamaño de la presentación farmacéutica e incorporando materiales auxiliares solubles, manteniéndose una velocidad de liberación común para los dos principios activos. Sorprendentemente, esta liberación de los dos principios activos de los compuestos de tramadol-diclofenaco poco solubles formados *in situ*, a pesar de su pequeñísimo tamaño de partícula, que de promedio es  $\leq 5 \mu\text{m}$ , tiene lugar exactamente con el mismo retardo que la liberación de sales de tramadol y diclofenaco de presentaciones farmacéuticas idénticas preparadas por separado pero con tamaños de partícula esencialmente mayores, correspondientes a aproximadamente 20-100  $\mu\text{m}$ .

Dado que la liberación retardada del principio activo tramadol, y dado el caso de otros principios activos, en las presentaciones farmacéuticas según la invención se puede lograr sin utilizar otros sistemas de retardo, éstas se pueden producir en menos tiempo y de forma más económica con una excelente reproducibilidad.

La solubilidad de los compuestos de tramadol y otros principios activos farmacéuticos ácidos o materiales auxiliares ácidos correspondientes se determinó de la siguiente manera:

Los pellets correspondientes producidos de acuerdo con el procedimiento según la invención y no provistos de un revestimiento retardante, que contenían un compuesto de tramadol, (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol y el correspondiente principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido, se introdujeron en agua desionizada a una temperatura de 25°C en una cantidad tal (correspondiente a aproximadamente 25 mg de pellets por 5 ml de agua desionizada) que se produjo una solución saturada a esa temperatura, que todavía seguía estando saturada después de 24 horas de agitación (Vibrax, ajuste del baño de agitación = 1.200 a 25°C).

El intervalo de solubilidad de saturación correspondiente se evaluó en ensayos preliminares en base a la sal de tramadol correspondiente preparada por separado y al principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido correspondiente.

Después de la sedimentación de la solución saturada, el sobrenadante claro se retiró con pipeta y se centrifugó durante 5 minutos a 3.500 revoluciones por minuto. Una parte del sobrenadante claro así obtenido se transfirió a una botellita de pruebas para HPLC y la concentración del compuesto de tramadol y del principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido correspondiente se determinó contra clorhidrato de tramadol como patrón.

El perfil de liberación de los preparados producidos en los ejemplos se determinó de la siguiente manera:

Los preparados se probaron bien en un aparato de cesta giratoria (Ejemplos 1 a 6), bien en un aparato agitador de paletas planas (Ejemplo 7) de acuerdo con la Farmacopea Europea, a una temperatura de 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) y con una velocidad de rotación de 100  $\text{min}^{-1}$  o 50  $\text{min}^{-1}$ , respectivamente. En el Ejemplo 1, el preparado se probó durante diez horas, en el Ejemplo 6 durante cinco horas y en el Ejemplo 5 durante cuatro horas, en 900 ml de jugos intestinales sintéticos sin enzimas (pH 7,2). En los Ejemplos 2 a 4 y 7, el preparado se probó primero durante dos horas en 600 ml de jugos gástricos sintéticos sin enzimas (pH 1,2) y a continuación durante otras ocho horas en 900 ml de jugos intestinales sintéticos sin enzimas (pH 7,2).

La cantidad de principios activos liberados hasta el momento correspondiente se determinó mediante HPLC. Los valores y curvas representados son los valores medios de 3 pruebas en cada caso.

La invención se explica a continuación con referencia a los Ejemplos. Las explicaciones sólo tienen carácter ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

125 g de clorhidrato de tramadol, 125 g de diclofenaco de sodio y 250 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante diez minutos en una Kenwood Chef Mixer y a continuación se granularon con una cantidad de agua suficiente para la humectación. A continuación, la masa granulada pegajosa y grumosa se extruyó en una Nica Extruder (tipo E140) con una matriz de extrusión de 1,0 mm. Aunque al principio los cordones de extrusión todavía eran sumamente pegajosos, en el curso de la extrusión ya se produjo la transformación en un producto de extrusión muy seco con una plasticidad insuficiente para la esfemonización siguiente. El producto de extrusión se humedeció y granuló de nuevo. El granulado resultante se extruyó de nuevo en la Nica Extruder y el producto de extrusión húmedo se redondeó a continuación con una Nica Spheroniser para obtener pellets redondos de

## ES 2 260 042 T3

tamaño uniforme. Los pellets se secaron en un armario de secado a una temperatura de aproximadamente 50°C y se dividieron en fracciones granulométricas de tamizado, estando  $\geq 90\%$  de los pellets dentro del tamaño de tamizado deseado de 800-1.250  $\mu\text{m}$ .

### 5 Composición de los pellets

	Tramadol-HCl	50 mg
	Diclofenaco-Na	50 mg
10	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	100 mg
		200 mg

15 La solubilidad del principio activo tramadol del compuesto formado *in situ* de los pellets anteriormente producidos, determinada mediante el método arriba indicado, correspondía a 0,36 mg/ml.

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

	Tiempo en min	Cantidad en mg liberada de 200 mg de pellets	
		Tramadol	Diclofenaco
20	30	10	7
	120	18	15
25	300	26	24
	600	35	33

### 30 Ejemplo 2

200 g de clorhidrato de tramadol, 100 g de diclofenacode sodio, 22 g de ácido succínico pulverizado y 332 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en una Kenwood Chef Mixer y se transformaron en pellets de forma análoga al Ejemplo 1.

### 35 Composición de los pellets

	Tramadol-HCl	100 mg
	Diclofenaco-Na	50 mg
40	Ácido succínico, pulverizado	11 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	166 mg
		327 mg

45 A continuación, 500 g de los pellets clasificados se dotaron de un revestimiento resistente a los jugos gástricos en lecho fluidizado con una temperatura de aire entrante de 40°C, con una solución de goma laca con una aplicación en peso de un 5% en peso de goma laca con respecto al peso de los pellets.

### 50 Película de revestimiento para 500 g de pellets

	Solución acuosa de goma laca ASL 125 (contenido de sólidos: 20%, Marchand & Cie)	125 g
	Citrato de trietilo	1,25 g
55	Agua	136,25 g

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

	Tiempo en min	Cantidad en mg liberada de 344 mg de pellets	
		Tramadol	Diclofenaco
60	120	0	0
	240	61	10
65	480	76	25
	600	84	28

## ES 2 260 042 T3

### Ejemplo 3

1,25 kg de clorhidrato de tramadol, 1,25 kg de diclofenaco de sodio, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) se mezclaron y granularon en una Diosna (tipo P25). La producción de los pellets tuvo lugar de forma análoga al Ejemplo 1 con las modificaciones indicadas a continuación. Después de la granulación, el granulado pegajoso y húmedo no se extruyó, sino que se extendió directamente sobre bateas cerradas con una lámina y se calentó durante 20 minutos en un armario de secado a una temperatura entre 50 y 70°C, evitando las pérdidas de humedad. A continuación, el granulado se humedeció y granuló de nuevo. La extrusión se realizó en la Nica Extruder (tipo E140) con una pieza de extrusión de 0,8 mm. La esferonización del producto de extrusión se realizó en la Nica Spheroniser (tipo S450). Después de secar los pellets en el armario de secado, éstos se clasificaron estando  $\geq 90\%$  de los pellets dentro del tamaño de tamizado deseado entre 0,63 y 1,0 mm.

#### Composición de los pellets

Clorhidrato de tramadol	75 mg
Diclofenaco-sodio	75 mg
Monohidrato de lactosa	60 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)	45 mg
	300 mg

5 kg de los pellets se revistieron después en una Hüttlin Kugelcoater con una temperatura de aire entrante de 40°C con un 21% en peso de Eudragit L-55, con respecto al peso total de los pellets, de la dispersión acuosa de la siguiente composición.

#### Película de revestimiento para 5 kg de pellets

Eudragit L30D-55 (Röhm, dispersión acuosa al 30% de copolímero 1:1 de ácido polimetacrílico-acrilato de etilo)	3.500 g
Eudragit NE30D (Röhm, dispersión acuosa al 30% de copolímero de acrilato de polietilo-metacrilato de metilo)	315 g
Citrato de trietilo	175 g
Talco, micronizado	262,5 g
Agua	3.657,5 g

#### Composición de las cápsulas

400 mg en cada caso de los pellets revestidos se rellenaron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 junto con 46 mg de pellets de dosis inicial de tramadol (correspondientes a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg de Avicel PH 105 y 10,5 mg de I-HPCLH31) en una Zanasi E6 Steckkapselmaschine con 2 estaciones dosificadoras de pellets.

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

Tiempo en min	Cantidad en mg liberada por cápsula	
	Tramadol (dosis 100 mg)	Diclofenaco (dosis 75 mg)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

### Ejemplo 4

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenaco de sodio, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) se mezclaron y granularon en una Diosna (tipo P25). La producción de los pellets tuvo lugar de forma análoga al Ejemplo 3 con las modificaciones indicadas a continuación. La reacción del diclofenaco de sodio con clorhidrato de tramadol



## ES 2 260 042 T3

tuvo lugar directamente después de la primera granulación en la mezcladora mediante calentamiento de la envoltura doble a una temperatura de 70°C durante un período de 30 minutos, activándose las paletas agitadoras brevemente unas pocas veces. Después de la reacción se llevó a cabo la segunda granulación directamente sin descarga.

### 5 Composición de los pellets

	Clorhidrato de tramadol	75,0 mg
	Diclofenaco-sodio	50,0 mg
10	Monohidrato de lactosa	50,0 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
	Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
	<hr/>	
		250,0 mg

15 5 kg de los pellets se revistieron después en la Hüttlin Kugelcoater con una temperatura de aire entrante de 40°C con un 22% en peso de Eudragit L-55, con respecto al peso total de los pellets, de la dispersión acuosa de la siguiente composición.

### 20 Película de revestimiento para 5 kg de pellets

	Eudragit L30D-55 (Röhm, dispersión acuosa al 30% de copolímero 1:1 de ácido polimetacrílico-acrilato de etilo)	3.667 g
25	Citrato de trietilo	220 g
	Talco, micronizado	550 g
	Agua	4.913,5 g

### 30 Composición de las cápsulas

348 mg en cada caso de los pellets revestidos se rellenaron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 junto con 46 mg de pellets de dosis inicial de tramadol (correspondientes a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 10,5 mg de Avicel PH 105 y 10,5 mg de I-HPC LH31) en una Zanasi E6 Stechkapselmaschine con 2 estaciones dosificadoras de pellets.

35 El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

Tiempo en min	Cantidad en mg liberada por cápsula	
	Tramadol (dosis 100 mg)	Diclofenaco (dosis 50 mg)
40	30	27
	120	32
45	240	78
	480	94
	600	99

### 50 Ejemplo 5

100 g de clorhidrato de tramadol, 69 g de sacarina-sodio y 169 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en una Kenwood Chef Mixer y a continuación se transformaron en pellets de forma análoga al Ejemplo 1.

### 55 Composición de los pellets

	Clorhidrato de tramadol	100 mg
60	Sacarina-sodio	69 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	169 mg
	<hr/>	
		338 mg

65

## ES 2 260 042 T3

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

Tiempo en minutos	Proporción en % liberada en caso de tramadol
30	84
120	100
240	104

### Ejemplo 6

100 g de clorhidrato de tramadol, 84 g de naproxeno de sodio y 184 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) se mezclaron homogéneamente durante 10 minutos en una Kenwood Chef Mixer y a continuación se transformaron en pellets de forma análoga al Ejemplo 1.

#### Composición de los pellets

Clorhidrato de tramadol	100 mg
Naproxeno-sodio	84 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	184 mg
	368 mg

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

Tiempo en min	Proporción en % liberada	
	Tramadol	Diclofenaco
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

### Ejemplo 7

1,5 kg de clorhidrato de tramadol, 1,0 kg de diclofenaco de sodio, 1,0 kg de monohidrato de lactosa, 0,75 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC) y 0,75 kg de celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC) se mezclaron homogéneamente en una Diosna (tipo P25) y se transformaron en pellets de forma análoga al Ejemplo 3.

#### Composición de los pellets

Clorhidrato de tramadol	75,0 mg
Diclofenaco-sodio	50,0 mg
Monohidrato de lactosa	50,0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Celulosa microcristalina coloidal (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
	250,0 mg

A continuación, 5 kg de los pellets se revistieron después en la Hüttlin Kugelcoater con una temperatura de aire entrante de 40°C con un 21% en peso de Eudragit L-55, con respecto al peso total de los pellets, de la dispersión acuosa de la siguiente composición.

## ES 2 260 042 T3

### *Película de revestimiento para 5 kg de pellets*

Eudragit L30D-55 (Röhm, dispersión acuosa al 30% de copolímero 1:1 de ácido polimetacrílico-acrilato de etilo)	3.500 g
Eudragit FS 30D (Röhm, dispersión acuosa al 30% de copolímero de ácido polimetacrílico-acrilato de metilo-metacrilato de metilo)	350 g
Citrato de trietilo	210 g
Monoestearato de glicerina (Cutina GMS, Henkel)	92,4 g
Agua	3.134,6 g

A continuación, en cada caso 322,5 mg de pellets, correspondientes a una dosis de 75 mg de clorhidrato de tramadol y 50 mg de diclofenaco de sodio, se mezclaron primero con 22,5 mg de polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL, BASF) y después con 205,6 mg de Cellactose (Meggle), 25 mg de clorhidrato de tramadol y también 1,4 mg de estearato de magnesio, y se comprimieron en pastillas oblongas de 7 x 14 mm con entalladura de rotura y con un peso de 577 mg. Éstas se descomponen de nuevo en un medio acuoso en pellets individuales.

El perfil de liberación, determinado mediante el método arriba indicado, era el siguiente:

Tiempo en min	Cantidad en mg liberada por pastilla	
	Tramadol (dosis 100 mg)	Diclofenaco (dosis 50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

## REIVINDICACIONES

1. Presentaciones farmacéuticas orales de tramadol, de efecto retardado como mínimo en parte, **caracterizadas** porque su proporción retardada de principio activo se ha obtenido mediante la formación *in situ* de un compuesto de tramadol y otro principio activo farmacéutico ácido y/o material auxiliar ácido con una solubilidad en agua  $\leq 100$  mg/ml.
2. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, **caracterizadas** porque la solubilidad en agua es  $\leq 50$  mg/ml, preferentemente  $\leq 30$  mg/ml y en especial  $\leq 10$  mg/ml.
3. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizadas** porque el tramadol para la producción del compuesto formado *in situ* se ha utilizado en forma de sal soluble en agua, preferentemente en forma de clorhidrato de tramadol.
4. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizadas** porque para la producción del compuesto formado *in situ* se ha utilizado una sal farmacéutica soluble en agua de otro principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido.
5. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 4, **caracterizadas** porque como sal se ha utilizado sal sódica de diclofenaco, naproxeno, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido benzoico, sacarina, ciclamato o acesulfamo.
6. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizadas** porque el componente de tramadol se encuentra en exceso.
7. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 6, **caracterizadas** porque el tramadol se libera como mínimo a dos velocidades diferentes.
8. Presentaciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizadas** porque el tramadol y el principio activo farmacéutico ácido o material auxiliar ácido se encuentran en cantidades equimolares en forma de un compuesto formado *in situ*.
9. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 8, **caracterizadas** porque el tramadol y el principio activo ácido o material auxiliar ácido se liberan a la misma velocidad.
10. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 4 a 9, **caracterizadas** porque como principio activo se ha utilizado clorhidrato de tramadol y diclofenaco de sodio para la formación *in situ*.
11. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 10, **caracterizadas** porque la relación molar entre el tramadol y el diclofenaco oscila entre 0,5:1 y 4:1, preferentemente entre 1:1 y 2:1.
12. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 10 u 11, **caracterizadas** porque el tramadol y el diclofenaco se liberan, como mínimo en parte, a la misma velocidad.
13. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 10, **caracterizadas** porque el tramadol y el diclofenaco se encuentran en proporción equimolar en forma de un compuesto formado *in situ* y en cada caso la cantidad total de cada principio activo se libera a la misma velocidad.
14. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizadas** porque están formuladas en forma multiparticulada, preferentemente como granulados, micropartículas, micropastillas o pellets, preferiblemente en forma de pellets, y dado el caso introducidas en cápsulas.
15. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizadas** porque están formuladas en forma de grageas o pastillas, preferentemente pastillas de descomposición rápida.
16. Presentaciones farmacéuticas según la reivindicación 15, **caracterizadas** porque las pastillas consisten en pellets comprimidos.
17. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizadas** porque presentan como mínimo un revestimiento resistente a los jugos gástricos.
18. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para combatir dolores.
19. Presentaciones farmacéuticas según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para el tratamiento de la incontinencia urinaria.
20. Procedimiento para producir presentaciones farmacéuticas orales de efecto retardado, como mínimo en parte, según una de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** porque el tramadol y un principio activo farmacéutico ácido

## ES 2 260 042 T3

y/o material auxiliar ácido o sus sales solubles en agua correspondientes y dado el caso otros materiales auxiliares se mezclan, se humedecen varias veces y se formulan bajo aporte de energía.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, **caracterizado** porque la mezcla se humedece con medios acuosos, preferentemente agua o soluciones acuosas de ligantes.

22. Procedimiento según la reivindicación 20 ó 21, **caracterizado** porque el aporte de energía tiene lugar en forma de presión y/o calor.

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 22, **caracterizado** porque la mezcla se somete a varias humectaciones y granulaciones y como mínimo a una extrusión, y después se somete, en caso dado, a la formulación final.

24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 22, **caracterizado** porque después de las múltiples humectaciones, granulaciones, extrusiones y/o secados, la mezcla se pelletiza, en caso dado tras mezclarla con otros materiales auxiliares.

25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 23, **caracterizado** porque la mezcla humedecida se granula, se extrude, se humedece y granula de nuevo, se extrude y a continuación se pelletiza.

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 20 a 23, **caracterizado** porque la mezcla humedecida se granula, se seca, se humedece y granula de nuevo, se extrude y a continuación se pelletiza.

27. Procedimiento según las reivindicaciones 20 a 26, **caracterizado** porque los pellets se comprimen en píldoras.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, **caracterizado** porque los pellets se revisten con como mínimo un revestimiento resistente a los jugos gástricos antes del proceso de compresión.

29. Procedimiento según una o más de las reivindicaciones 20 a 28, **caracterizado** porque como sal de tramadol se utiliza clorhidrato de tramadol y como principio activo adicional se utiliza diclofenaco de sodio.



US 20030044464A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**  
**Ziegler et al.**

(10) **Pub. No.: US 2003/0044464 A1**

(43) **Pub. Date: Mar. 6, 2003**

(54) **SUSTAINED-RELEASE, ORAL  
PHARMACEUTICAL FORMS OF  
FORMULATION**

**Publication Classification**

(76) Inventors: **Iris Ziegler**, Rott-Roetgen (DE);  
**Johannes Bartholomaeus**, Aachen  
(DE)

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61K 31/137**; A61K 9/22

(52) **U.S. Cl.** ..... **424/468**; 514/649

Correspondence Address:  
**CROWELL & MORING LLP**  
**INTELLECTUAL PROPERTY GROUP**  
**P.O. BOX 14300**  
**WASHINGTON, DC 20044-4300 (US)**

(57) **ABSTRACT**

(21) Appl. No.: **10/084,676**

(22) Filed: **Feb. 28, 2002**

**Related U.S. Application Data**

(63) Continuation of application No. PCT/EP00/07525,  
filed on Aug. 3, 2000.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 31, 1999 (DE)..... 199 40 944.7

A sustained-release, oral pharmaceutical formulation of tramadol comprising a compound formed in situ of tramadol or its salt and a pharmaceutically acceptable acidic substance. The compound formed in situ has a desired water solubility. Also provided are methods of treatment using the pharmaceutical formulations. Method for preparing such formulations are also provided. The preparation method comprises repeatedly mixing tramadol or its salt with the acidic substance, and moistening the mixture and formulating the mixture under an energy input, such as heat or pressure. Optionally, drying, repeated granulating, extrudation and pelleting may also be included.

## SUSTAINED-RELEASE, ORAL PHARMACEUTICAL FORMS OF FORMULATION

### CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] The present application is a continuation of international patent application no. PCT/EP00/07525, filed Aug. 3, 2000, designating the United States of America, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference. Priority is claimed based on Federal Republic of Germany patent application no. 199 40 944.7, filed Aug. 31, 1999.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to partially sustained-release, oral pharmaceutical forms of administration in which the active substance, tramadol, is present at least partially as a compound formed in situ which has a water solubility of  $\leq 100$  mg/ml, and to processes for their preparation.

[0003] The administration of pharmacological active substances in the form of sustained-release preparations represents a therapeutic improvement for many active substances, especially analgesics. Even for pharmacological substances with a relatively short half-life in vivo, retardation of release makes it possible to provide a preparation with a long-lasting action and also, through more constant blood levels, to avoid side effects and improve the patients' observance of dosage instructions.

[0004] The release of pharmacologically active substances can be retarded e.g. by embedding in a sustained-release matrix or by coating with sustained-release film.

[0005] The retardation of the release of very readily water-soluble active substances, e.g. tramadol hydrochloride, an analgesic for controlling intense to very intense pain, with the aid of film coatings is often complex and unsatisfactory because film coatings for such active substances frequently constitute an inadequate diffusion barrier or the permeability of these film coatings changes during storage (P. B. O'Donnell, J. W. McGinity, "Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the Pharmaceutical Science, vol. 79, ed. J. W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basle, Hong Kong 1997).

[0006] The manufacture of preparations with sustained-release film coatings applied water-soluble ingredients therefore requires expensive coating processes with multi-layer films or time-consuming curing processes, as described in U.S. Pat. No. 5,645,858, U.S. Pat. No. 5,580,578, U.S. Pat. No. 5,681,585 or U.S. Pat. No. 5,472,712, in K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms," Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Thesis, University of Dusseldorf, 1987, or in F. N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990.

[0007] It is also possible to retard the release of pharmaceutically active substances by reducing their solubility, e.g. by forming sparingly soluble salts (H. Sucker, Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991). In some

cases, however, the use of such sparingly soluble salts in forms of administration requires very complex processes to prepare these salts.

[0008] The object of the present invention was therefore to provide pharmaceutical formulations which do not exhibit the above disadvantages.

### SUMMARY AND DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] Surprisingly, it has now been found that this object is achieved by the preparation of at least partially sustained-release, oral pharmaceutical formulations of tramadol, in which the sustained-release portion of the active substance is present as a compound, formed in situ, of tramadol and another active substance and/or auxiliary substance with a water solubility of  $\leq 100$  mg/ml.

[0010] The water solubility of the compound formed in situ is preferably  $\leq 50$  mg/ml, particularly preferably  $\leq 30$  mg/ml and very particularly preferably  $\leq 10$  mg/ml.

[0011] To prepare the compound formed in situ, the active substance tramadol, preferably as a water-soluble salt and particularly preferably as tramadol hydrochloride, is reacted with a water-soluble, pharmaceutically acceptable salt of another, acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance which forms with tramadol a compound with a water solubility of  $\leq 100$  mg/ml, preferably  $\leq 50$  mg/ml, particularly preferably  $\leq 30$  mg/ml and very particularly preferably  $\leq 10$  mg/ml. These compounds are classified as sparingly water-soluble compounds.

[0012] In the context of this specification, in situ formation means that the tramadol or a water-soluble salt thereof is mixed with another, acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance or water-soluble salts thereof, preferably during the preparation of the pharmaceutical formulation according to the invention, moistened several times and optionally extruded or formulated energy input.

[0013] As the water-soluble salt of the other, acidic pharmaceutical active substance and/or biocompatible auxiliary substance for the preparation of the tramadol compound formed in situ, the sodium salt of diclofenac, naproxen, acetylsalicylic acid, salicylic acid, benzoic acid, saccharin, cyclamate or acesulfame is preferably used.

[0014] The sustained-release, oral pharmaceutical formulation according to the invention can contain the tramadol component and the other pharmaceutical active substance and/or auxiliary substance in any suitable molar ratio.

[0015] In one preferred embodiment of the pharmaceutical formulation according to the invention, the tramadol component is in excess and is released at two or more different rates. This means that, in addition to the retarded release of tramadol from the compound formed in situ, part of the tramadol component is released rapidly as an initial dose.

[0016] In another preferred embodiment of the pharmaceutical formulation according to the invention, the tramadol component and the other, acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance are in a molar ratio such that, despite the possible difference in their original water solubilities, the two active substances or the active substance/auxiliary substance undergo retarded release at the same rate.

[0017] In one particularly preferred embodiment of the pharmaceutical formulation according to the invention, tramadol hydrochloride and diclofenac sodium are reacted in situ to give rise a very sparingly soluble compound with a water solubility of  $\leq 0.3$  mg/ml. The proportions of tramadol to diclofenac in these formulation are preferably from 0.5:1 to 4:1 and particularly preferably from 1:1 to 2:1. Tramadol is preferably used in excess for the in situ reaction with diclofenac so that, in these formulation, an initial dose of tramadol is released rapidly and afterwards tramadol and diclofenac undergo retarded release at the same rate. A rapid alleviation of pain can be achieved by the tramadol released immediately as an initial dose. The slow release of the active substances from the sustained-release form then enables the analgesic action to be maintained over a longer period.

[0018] Other preferred sustained-release pharmaceutical formulation according to the invention contain a compound which has been formed in situ from equimolar amounts of tramadol and diclofenac so that the total amount of each active substance undergoes retarded release at the same rate.

[0019] The at least partially sustained-release, oral formulations of tramadol according to the invention are preferably multiparticulate formulations, particularly preferably in the form of granules, microparticles, microtablets or pellets and very particularly preferably in the form of pellets, optionally filled into capsules. The pellets are preferably produced by extrusion and spheronization and preferably have a diameter of 0.1 to 3 mm.

[0020] The forms of administration according to the invention can also be formulated as coated tablets or ordinary tablets, preferably as rapidly disintegrating tablets. The tablets can comprise compressed pellets which particularly preferably are of the rapidly disintegrating type.

[0021] One particular advantage of the formulations according to the invention is that the tramadol is already retarded during the preparation by the in situ formation of a compound of tramadol and another active substance and/or auxiliary substance with a water solubility of  $\leq 100$  mg/ml, without the use of a sustained-release matrix and/or a sustained-release coating.

[0022] The pharmaceutical formulations according to the invention preferably have at least one enteric coating which dissolves as a function of pH. Because of this coating, said forms pass through the stomach undissolved and the active substance(s) and/or auxiliary substance(s) only undergo controlled release in the intestinal tract. The enteric coating can be applied from aqueous solution or dispersion and/or from organic solution. It preferably dissolves at a pH of between 5 and 7.

[0023] The enteric coating preferably consists of shellac, polymethacrylic acid/ethyl acrylate or methacrylic acid/methyl acrylate/methyl methacrylate copolymer, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, hydroxypropyl methyl cellulose acetate-succinate, cellulose acetate-phthalate, polyvinyl acetate-phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and/or cellulose acetate-trimellitate.

[0024] Further retardation of release over and above that caused in situ, and hence a further modification of the release of the tramadol and optionally other active substances, can be effected by a variety of methods known to those skilled in the art.

[0025] Preferably, a further retardation can be effected with the aid of sustained-release coatings. Suitable sustained-release coatings include water-insoluble waxes or polymers, e.g. acrylic resins, preferably poly(meth)acrylates, or water-insoluble celluloses, preferably ethyl cellulose. These materials are known to those of ordinary skills in the art, e.g. Bauer, et al., "Oberzogene Arzneiformen" ("Coated Pharmaceutical Forms"), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, p. 69 et seq., which is incorporated herein by reference and thus forms part of the disclosure.

[0026] To adjust the rate of release of the active substances, the sustained-release coatings can optionally contain, in addition to the water-insoluble polymers, non-retarding, preferably water-soluble polymers in amounts of up to 30 wt. %, such as polyvinylpyrrolidone or water-soluble celluloses, preferably hydroxypropyl methyl cellulose or hydroxypropyl cellulose, and/or hydrophilic pore-forming agents such as sucrose, sodium chloride or mannitol, and/or plasticizers known in the art.

[0027] To further retard the release of the sparingly soluble tramadol compound formed in situ, the pharmaceutical formulations according to the invention can preferably also contain said compound in a sustained-release matrix, preferably as a uniform distribution.

[0028] Matrix materials which can be used for instant invention include physiologically compatible, hydrophilic materials known to those skilled in the art. The hydrophilic matrix materials used are preferably polymers and particularly preferably cellulose ethers, cellulose esters and/or acrylic resins. The matrix materials used are very particularly preferably ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, poly(meth)acrylic acid and/or derivatives thereof such as their salts, amides or esters.

[0029] Other preferred matrix materials include hydrophobic materials such as hydrophobic polymers, waxes, fats, long-chain fatty acids, fatty alcohols or corresponding esters or ethers, or mixtures thereof. The hydrophobic materials used are particularly preferably C12-C30 fatty acid mono- or diglycerides and/or C12-C30 fatty alcohols and/or waxes, or mixtures thereof.

[0030] The sustained-release matrix material used can also be mixtures of said hydrophilic and hydrophobic materials. The release of the active substances will preferably be adjusted so that the pharmaceutical formulations according to the invention have to be taken at most twice a day and particularly preferably only once a day. With the knowledge of the action of analgesics, those ordinarily skilled in the art are aware of the doses in which they are to be used in order to achieve the desired effect.

[0031] Another possible way of modifying the release of the active substance tramadol and optionally other active substances from the pharmaceutical formulations according to the invention is by varying their surface area and/or by using hydrophilic auxiliary substances. The effect of enlarging the surface area, e.g. by using smaller pellets, is to increase the rate of release of the active substances. The result of increasing the amount of hydrophilic auxiliary substances, e.g. lactose, in the pellet core is again to increase the rate of release of the active substance(s).



[0032] The pharmaceutical formulations according to the invention are suitable for the control of pain or for the treatment of urinary incontinence, coughs, inflammatory and/or allergic reactions, depression, drug and/or alcohol abuse, gastritis, diarrhoea, cardiovascular disease, respiratory disease, mental illness or epilepsy.

[0033] The invention also provides processes for the preparation of the at least partially sustained-release, oral pharmaceutical formulations according to the invention, wherein tramadol or a salt thereof, and another acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance or water-soluble salts thereof, and optionally other auxiliary substances, are mixed, moistened several times and formulated under an energy input.

[0034] The mixture is preferably moistened each time with aqueous media and particularly preferably with water or aqueous binder solutions. The energy input preferably takes the form of pressure and/or heat.

[0035] In one preferred embodiment of the process according to the invention, the mixture is moistened and granulated several times, extruded at least once and then optionally converted to the final formulation.

[0036] The mixture is preferably extruded and/or dried after each moistening and granulation step.

[0037] After these moistening, granulation, extrusion and/or drying steps, the mixture is preferably pelleted, optionally mixed with other auxiliary substances and then compressed to tablets. Pelleting is preferably preceded by extrusion.

[0038] In one particularly preferred embodiment of the process according to the invention, the moistened mixture of salts is granulated, extruded, moistened and granulated again, extruded and then rounded. In another particularly preferred process, the moistened mixture is granulated, dried, moistened and granulated again, extruded and then rounded.

[0039] The pellets are preferably provided with an enteric coating before being compressed.

[0040] In one particularly preferred embodiment of the process according to the invention, tramadol hydrochloride and diclofenac sodium are used to prepare the compound formed in situ.

[0041] The pharmaceutical formulation according to the invention may be converted to the final formulation, by various methods known to those skilled in the art.

[0042] Depending on the embodiment, the pharmaceutical formulation according to the invention can also contain, as additional constituents, the conventional auxiliary substances and additives known to those skilled in the art. If the pharmaceutical formulation according to the invention have coatings, these can be applied by conventional processes, e.g. by the coating pan process, by the spraying of solutions, dispersions or suspensions, by the hot-melt process or by the powder application process.

[0043] Surprisingly, a feature of the pharmaceutical formulation according to the invention is that the release of the active substance tramadol and optionally other active substances from the pharmaceutical formulation according to the invention is not affected by changes of conventional release conditions, such as the ion concentration of the

buffers, the presence of surface-active substances, the use of different types of buffer and/or the application of different mechanical stresses. Even after prolonged storage at an elevated temperature of up to 40° C., the rates of release of the active substance(s) from the pharmaceutical formulation according to the invention do not change. The release profile exhibited by the pharmaceutical formulations obtained is stable on storage.

[0044] This release of the active substances from the at least partially sustained-release, oral, pharmaceutical formulations according to the invention follows kinetics which otherwise can only be achieved by complex and expensive matrix systems. Surprisingly, it is found that the release of the pharmaceutical active substances can be retarded without using conventional sustained-release systems, so the release profiles can be modulated by varying the size of the pharmaceutical formulation and incorporating soluble auxiliary substances, while maintaining the common rate of release of the two active substances. Surprisingly, despite the very small particle size averaging  $\leq 5 \mu\text{m}$ , the release of the two active substances from the sparingly soluble tramadol/diclofenac compounds prepared in situ is retarded to the same extent as the release of separately prepared formulation of salts of tramadol and diclofenac which is identical except for its substantially larger particle sizes of approx. 20-100  $\mu\text{m}$ .

[0045] As the release of the active substance tramadol and optionally other active substances from the pharmaceutical formulations according to the invention can be retarded without using additional sustained-release systems, the pharmaceutical formulations can be produced in less time and at less expense with excellent reproducibility.

[0046] The solubility of the compounds of tramadol and the other, corresponding, acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance was determined as follows:

[0047] The pellets in question, produced by the process according to the invention and not provided with a sustained-release coating, containing a compound of tramadol, i.e. (1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, and the appropriate acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance, were placed in deionized water at 25° C. in an amount corresponding to approx. 25 mg of pellets to 5 ml of deionized water, with shaking for 24 hours (Vibrax, shaker bath setting=1200 at 25° C.) such as to form a saturated solution at this temperature.

[0048] The corresponding saturation solubility range was estimated in preliminary experiments using the separately prepared salt of tramadol and the appropriate acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance.

[0049] After letting the saturated solution settle, the clear supernatant was pipetted off and centrifuged for 5 minutes at 3500 rpm. Part of the resulting clear supernatant is then transferred to an HPLC sample vial and the concentration of the compound of tramadol and the appropriate acidic pharmaceutical active substance or auxiliary substance is determined against tramadol hydrochloride as standard.

[0050] The release profile of the preparations of the Examples was determined as follows:

[0051] The preparations were tested either in a spinning cage apparatus (See Examples 1 to 6) or in a paddle stirrer

(See Example 7), as described in the European Pharmacopoeia, at a temperature of 37° C. ( $\pm 0.5^\circ$  C.) and a speed of rotation of 100 min<sup>-1</sup> or 50 min<sup>-1</sup>. In Example 1, the preparation was tested for ten hours, in Example 6 for five hours and in Example 5 for four hours in 900 ml of artificial intestinal juice without enzymes (pH 7.2). In Examples 2 to 4 and 7, the preparation was tested first for two hours in 600 ml of artificial gastric juice without enzymes (pH 1.2) and then for a further eight hours in 900 ml of artificial intestinal juice without enzymes (pH 7.2).

[0052] The amount of active substances released at any given time was determined by HPLC. The values and curves show an average of 3 samples in each case.

[0053] The invention is illustrated below with the aid of the Examples. The illustrations are given solely by way of example and do not limit the general spirit of the invention.

### EXAMPLE

#### Example 1:

[0054] 125 g of tramadol hydrochloride, 125 g of diclofenac sodium and 250 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) were homogeneously mixed in a Kenwood Chef mixer for 10 minutes and then granulated with water in an amount sufficient for moistening. The sticky lumpy mass of granules was then extruded in a Nica extruder (type E140) with a 1.0 mm extrusion die. While the rods of extrudate were initially still extremely sticky, they changed in the course of the extrusion process to a very dry extrudate with insufficient plasticity for subsequent spheronization. The extrudate was moistened and granulated again. The resulting granules were extruded again in the Nica extruder and the moist extrudate was then converted to round pellets of uniform size in a Nica spheronizer (type S450). The pellets were dried in a drying cabinet at a temperature of approx. 50° C. and fractionated into sieve fractions,  $\geq 90\%$  of the pellets falling within the desired sieve class of 800-1250  $\mu\text{m}$ .

[0055] Composition of the pellets:

Tramadol-HCl	50 mg
Diclofenac-Na	50 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	100 mg
Total	200 mg

[0056] For the pellets produced above, the water solubility of the active substance tramadol from the compound formed in situ was found to be 0.36 mg/ml, as determined by the method indicated above.

[0057] The release profile, determined by the method indicated above, was as follows:

Time in min	Amount in mg released from 200 mg of pellets	
	for tramadol	for diclofenac
30	10	7
120	18	15
300	26	24
600	35	33

#### Example 2:

[0058] 200 g of tramadol hydrochloride, 100 g of diclofenac sodium, 22 g of powdered succinic acid and 332 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) were homogeneously mixed in a Kenwood Chef mixer for 10 minutes and processed to pellets analogously to Example 1.

[0059] Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	100 mg
Diclofenac sodium	50 mg
Succinic acid, powdered	11 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	166 mg
Total	327 mg

[0060] 500 g of the classified pellets were then provided with an enteric coating in a fluidized at an air inlet temperature of 40° C. with an aqueous shellac solution, the amount of shellac applied being 5 wt. %, based on the weight of the pellets.

[0061] Film coating for 500 g of pellets:

Aqueous shellac solution ASL 125 (20% solids content, Marchand & Cie)	125 g
Triethyl citrate	1.25 g
Water	136.25 g

[0062] The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Amount in mg released from 344 mg of pellets	
	for tramadol	for diclofenac
120	0	0
240	61	10
480	76	25
600	84	28

#### Example 3:

[0063] 1.25 kg of tramadol hydrochloride, 1.25 kg of diclofenac sodium, 1.0 kg of lactose monohydrate, 0.75 kg

of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) and 0.75 kg of colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC) were mixed in a Diosna (type P25) and granulated. The pellets were produced analogously to Example 1 with the following changes. The sticky moist granules were not extruded after granulation, but spread directly onto metal trays sealed with foil and heated for 20 minutes in a drying cabinet at 50 to 70° C., thereby avoiding moisture losses. The granules were then moistened and granulated again. They were extruded in a Nica extruder (type E140) with a 0.8 mm extrusion die. The extrudate was spheronized in a Nica spheronizer (type S450). After the pellets had been dried in a drying cabinet, they were classified,  $\geq 90\%$  of the pellets falling in the desired sieve class of between 0.63 and 1.0 mm.

**[0064]** Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	75 mg
Diclofenac sodium	75 mg
Lactose monohydrate	60 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
Colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC)	45 mg
Total	300 mg

**[0065]** 5 kg of the pellets were then coated in a Hüttlin spherical coater at an air inlet temperature of 40° C. with 21 wt. % of Eudragit L-55, based on the total weight of the pellets, from an aqueous dispersion of the following composition:

**[0066]** Film coating for 5 kg of pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% aqueous dispersion of 1:1 polymethacrylic acid/ethyl acrylate copolymer)	3500 g
Eudragit NE30D (Röhm, 30% aqueous dispersion of polyethyl acrylate/methyl methacrylate copolymer)	315 g
Triethyl citrate	175 g
Talcum, micronized	262.5 g
Water	3657.5 g

**[0067]** Composition of the capsules:

**[0068]** 400 mg of the coated pellets, together with 46 mg of tramadol initial-dose pellets (corresponding to 25 mg of tramadol hydrochloride, 10.5 mg of Avicel PH 105 and 10.5 mg of I-HPCC LH31), were filled into size 0 hard gelatin capsules on a Zanasi E6 encapsulating machine with 2 pellet dispensing stations.

**[0069]** The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Amount in mg released per capsule	
	for tramadol (100 mg dose)	for diclofenac (75 mg dose)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

Example 4:

**[0070]** 1.5 kg of tramadol hydrochloride, 1.0 kg of diclofenac sodium, 1.0 kg of lactose monohydrate, 0.75 kg of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) and 0.75 kg of colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC) were mixed in a Diosna (type P25) and granulated. The pellets were produced analogously to Example 3 with the following changes. The reaction of the diclofenac sodium with the tramadol hydrochloride took place directly after the first granulation, in the mixer, by heating the jacket to a temperature of 70° C. for 30 min, the stirrer blade being switched on for a few brief periods. After the reaction, the second granulation was carried out directly without emptying.

**[0071]** Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	75 mg
Diclofenac sodium	50 mg
Lactose monohydrate	50 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37.5 mg
Colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37.5 mg
Total	250 mg

**[0072]** 5 kg of pellets were then coated in a Hüttlin spherical coater at an air inlet temperature of 40° C. with 22 wt. % of Eudragit L-55, based on the total weight of the pellets, from an aqueous dispersion of the following composition:

**[0073]** Film coating for 5 kg of pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% aqueous dispersion of 1:1 polymethacrylic acid/ethyl acrylate copolymer)	3667 g
Triethyl citrate	220 g
Talcum, micronized	550 g
Water	4913.5 g

**[0074]** Composition of the capsules:

**[0075]** 348 mg of the coated pellets, together with 46 mg of tramadol initial-dose pellets (corresponding to 25 mg of tramadol hydrochloride, 10.5 mg of Avicel PH 105 and 10.5

mg of I-HPC LH31), were filled into size 0 hard gelatin capsules on a Zanasi E6 encapsulating machine with 2 pellet dispensing stations.

**[0076]** The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Amount in mg released per capsule	
	for tramadol dose (100 mg)	for diclofenac dose (50 mg)
30	27	0
120	32	0
240	78	24
480	94	40
600	99	45

#### Example 5:

**[0077]** 100 g of tramadol hydrochloride, 69 g of saccharin sodium and 169 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) were homogeneously mixed in a Kenwood Chef mixer for 10 minutes and then processed to pellets analogously to Example 1.

**[0078]** Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	100 mg
Saccharin sodium	69 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	169 mg
Total	338 mg

**[0079]** The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Proportion released in % for tramadol
30	84
120	100
240	104

#### Example 6:

**[0080]** 100 g of tramadol hydrochloride, 84 g of naproxen sodium and 184 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) were homogeneously mixed in a Kenwood Chef mixer for 10 minutes and then processed to pellets analogously to Example 1.

**[0081]** Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	100 mg
Naproxen sodium	84 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	184 mg
Total	368 mg

**[0082]** The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Proportion released in %	
	for tramadol	for naproxen
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

**[0083]** 1.5 kg of tramadol hydrochloride, 1.0 kg of diclofenac sodium, 1.0 kg of lactose monohydrate, 0.75 kg of microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC) and 0.75 kg of colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC) were homogeneously mixed in a Diosna (type P25) for 10 minutes and processed to pellets analogously to Example 3.

**[0084]** Composition of the pellets:

Tramadol hydrochloride	75 mg
Diclofenac sodium	50 mg
Lactose monohydrate	50 mg
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37.5 mg
Colloidal microcrystalline cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37.5 mg
Total	250 mg

**[0085]** 5 kg of pellets were then coated in a Huttlin spherical coater at an air inlet temperature of 40° C. with 21 wt. % of Eudragit L-55, based on the total weight of the pellets, from an aqueous dispersion of the following composition:

**[0086]** Film coating for 5 kg of pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% aqueous dispersion of 1:1 polymethacrylic acid/ethyl acrylate copolymer)	3500 g
Eudragit FS 30D (Rohm, 30% aqueous dispersion of polymethacrylic acid/methyl acrylate/methyl methacrylate copolymer)	350 g
Triethyl citrate	210 g
Glycerol monostearate (Cutina GMS, Henkel)	92.4 g
Water	3134.6 g

**[0087]** 322.5 mg of pellets, corresponding to a dose of 75 mg of tramadol hydrochloride and 50 mg of diclofenac sodium, were subsequently mixed first with 22.5 mg of crosslinked polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL, BASF) and then with 205.6 mg of Cellactose (Meggler), 25 mg of tramadol hydrochloride and 1.4 mg of magnesium stearate and compressed to 7×14 mm notched oblong tablets weighing 577 mg. These disintegrate back to the individual pellets in an aqueous medium.

[0088] The release profile, determined as indicated above, was as follows:

Time in min	Amount in mg released per tablet	
	for tramadol dose (100 mg)	for diclofenac dose (50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

[0089] The foregoing description and examples have been set forth merely to illustrate the invention and are not intended to be limiting. Since modifications of the described embodiments incorporating the spirit and substance of the invention may occur to persons skilled in the art, the invention should be construed broadly to include all variations falling within the scope of the appended claims and equivalents thereof.

What is claimed:

1. A sustained-release, oral pharmaceutical formulation of tramadol, comprising a compound, formed in situ, of tramadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable acidic substance or a salt thereof, the compound formed in situ having a water solubility of  $\leq 100$  mg/ml.

2. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the acidic substance is a pharmaceutically active substance or an auxiliary substance.

3. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the water solubility is  $\leq 50$  mg/ml.

4. The pharmaceutical formulation according to claim 3, wherein the water solubility is  $\leq 30$  mg/ml.

5. The pharmaceutical formulation according to claim 4, wherein the water solubility is  $\leq 10$  mg/ml.

6. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the salt of tramadol is a water-soluble salt.

7. The pharmaceutical formulation according to claim 6, wherein the water-soluble salt is tramadol hydrochloride.

8. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt of the acidic substance is a water-soluble salt.

9. The pharmaceutical formulation according to claim 8, wherein the salt of the acidic substance is selected from the group consisting of the sodium salt of diclofenac, naproxen, acetylsalicylic acid, salicylic acid, benzoic acid, saccharin, cyclamate and acesulfame.

10. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the tramadol or the salt of tramadol is present in excess or the acidic substance or the salt of the acidic substance.

11. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the tramadol or the salt of tramadol is released at two or more different rates.

12. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the tramadol or the salt of tramadol and the acidic substance or the salt of the acidic substance are present in equimolar amounts as a compound formed in situ.

13. The pharmaceutical formulation according to claim 12, wherein the tramadol and the acidic substance are released at the same rate.

14. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the salt of tramadol is tramadol hydrochloride and the salt of the acidic substance is diclofenac sodium.

15. The pharmaceutical formulation according to claim 14, wherein the molar ratio of tramadol hydrochloride to diclofenac sodium ranges from 0.5:1 to 4:1.

16. The pharmaceutical formulation according to claim 15, wherein the molar ratio of tramadol hydrochloride to diclofenac sodium is 1:1 to 2:1.

17. The pharmaceutical formulation according to claim 14, wherein at least part of the tramadol hydrochloride and at least part of the diclofenac sodium are released at the same rate.

18. The pharmaceutical formulation according to claim 15, wherein the tramadol hydrochloride and the diclofenac sodium are present in equimolar amounts as a compound formed in situ and both are released at the same rate.

19. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the formulation is a multiparticulate formulation.

20. The pharmaceutical formulation according to claim 19, wherein the multiparticulate formulation is selected from the group consisting of granules, microparticles, microtablets and pellets.

21. The pharmaceutical formulation according to claim 19, wherein the multiparticulate formulation is filled into capsules.

22. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the formulation is coated tablets or uncoated tablets.

23. The pharmaceutical formulation according to claim 22, wherein the tablets are rapidly-disintegrating tablets.

24. The pharmaceutical formulation according to claim 22, wherein the tablets comprise compressed pellets.

25. The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the formulation comprises at least one enteric coating.

26. A method for the control of pain or for the treatment of urinary incontinence, comprising administering an effective amount of the pharmaceutical formulation of claim 1 to a patient in need thereof.

27. A method for preparing an at least partially sustained-release, oral pharmaceutical formulation, the method comprising

mixing tramadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an acidic substance or a water-soluble salt thereof to form a mixture,

moistening the mixture,

repeating the above mixing and moistening steps and

formulating the mixture under an energy input.

28. The method according to claim 27, wherein the mixture is moistened with an aqueous medium.

29. The method according to claim 28, wherein the aqueous medium is water or an aqueous binder solution.

30. The method according to claim 27, wherein the energy input takes the form of pressure or heat, or both.

31. The method according to claim 27, wherein the mixture is moistened and granulated more than twice and extruded at least once.

**32.** The method according to claim 27, further comprising mixing an additional auxiliary substance after the mixing and moistening steps.

**33.** The method according to claim 27, wherein after the mixture is moistened, it is granulated, extruded, moistened and granulated again, extruded and then pelleted.

**34.** The method according to claim 27, wherein after the mixture is moistened, it is granulated, dried, moistened and granulated again, extruded and then pelleted.

**35.** The method according to claim 27, wherein the formulation is pelleted.

**36.** The method according to claim 35, wherein the pellets are compressed into tablets.

**37.** The method according to claim 36, wherein the pellets are provided with at least one enteric coating before being compressed.

**38.** The method according to claim 27, wherein the tramadol salt is tramadol hydrochloride and the salt of the acidic substance is diclofenac sodium.

\* \* \* \* \*